Contenido

1. Introducción_____1

2. FISIOLOGIA DEL DOLOR_____2

2.1 Sentidos somáticos_____2

2.1.1.Receptores del dolor y su estimulación_____3

2.2.____Vías dobles para el dolor: los fascículos neoespinotalámico y paleoespinotalámico_____3

2.2.1. Vía neoespinotalámica_____3

2.2.2. Vía paleoespinotalámica_____3

2.3._____Tipos de dolor: 4

2.4. Activación y Sensibilización_____4

2.5.Transmisión del dolor (Sinápsis presináptica y postsináptica)_____5

2.5.1 Neurona presináptica (aferente primaria) _____5

2.5.2. Neurona postsináptica (De segundo orden) _____5

2.6._____Proceso de transmisión del impulso doloroso 6

2.7._____Supresión del dolor en el encéfalo 7

3. INFLAMACIÓN_____8

3.1. Signos cardinales de la inflamación:_____8

3.2. Respuesta vascular:_____9

3.3. Respuesta celular:_____9

3.3.1. Macrófagos_____9

3.3.2. Neutrófilos_____10

3.3.3. Segunda oleada de macrófagos_____10

3.3.4. Eosinófilos_____10

3.3.5. Basófilos y mastocitos_____10

3.4. Mediadores químicos de la inflamación._____11

3.4.1. Aminas Vasoactivas_____11

3.4.2. Péptidos vasoactivos_____11

3.4.3. Fracciones Del Complemento_____12

3.4.4. Mediadores Lipídicos_____13

3.4.5. Quimiocinas_____16

3.4.6. Enzimas Hidrolíticas_____16

4. EICOSANOIDES (Acido Araquidónico)_____16
4.1. Relación como antagonistas funcionales_____18
BIBLIOGRAFIA_____19

1. Introducción:

El dolor es una sensación compleja y fundamental para la supervivencia del ser humano. Actúa como un sistema de alarma biológica que advierte sobre daños reales o potenciales en los tejidos.[1] Desde el punto de vista fisiológico, el dolor se inicia cuando un estímulo nocivo activa a los nociceptores, receptores sensoriales especializados distribuidos en la piel, órganos, músculos y articulaciones[1-2].

Estos nociceptores transforman el estímulo en una señal eléctrica que viaja a través de las fibras nerviosas hacia la médula espinal y luego al cerebro, donde se interpreta como dolor. Este proceso, conocido como nocicepción, se modula por múltiples factores, incluyendo mediadores químicos inflamatorios, neurotransmisores y mecanismos de control descendente del sistema nervioso central[1-2].

Existen diferentes tipos de dolor (agudo, crónico, somático, visceral o neuropático), y su percepción puede variar según la intensidad, duración y localización del estímulo. Comprender su fisiología permite no solo identificar su origen, sino también diseñar estrategias terapéuticas efectivas para aliviar el sufrimiento del paciente, siendo un aspecto clave en el manejo clínico y en especialidades como anestesiología, neurología, fisioterapia y odontología[1-2].

2. FISIOLOGIA DEL DOLOR

2.1 Sentidos somáticos

Las sensibilidades somáticas se dividen, desde el punto de vista fisiológico, en tres grandes categorías: las asociadas a mecanorreceptores, que incluyen el tacto y la percepción de la posición corporal y se activan por desplazamientos mecánicos de los tejidos; las relacionadas con termorreceptores, encargadas de percibir estímulos térmicos como el frío y el calor; y, finalmente, la sensibilidad dolorosa, que se desencadena ante estímulos capaces de generar daño tisular[1-2]

2.1.1. Receptores del dolor y su estimulación

Los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres, presentes tanto en la piel como en tejidos profundos como el periostio, paredes arteriales, superficies articulares y meninges (hoces y tienda del encéfalo). En tejidos más profundos, las terminaciones dolorosas son menos abundantes, pero los daños extensos pueden generar un dolor sordo, lento y difuso. Además, sustancias como las prostaglandinas y la sustancia P no activan directamente el dolor, pero aumentan la sensibilidad de los nociceptores, facilitando su estimulación, especialmente en dolor persistente[1,2,3].

Una característica clave de los receptores del dolor es su escasa o nula adaptación. A diferencia de otros receptores sensoriales, pueden volverse más sensibles con el tiempo si el estímulo persiste, fenómeno conocido como hiperalgesia. Esta falta de adaptación cumple una función protectora, al mantener la conciencia del daño mientras este exista[1,2,3].

2.2 Vías dobles para el dolor: los fascículos neoespinotalámico y paleoespinotalámico

2.2.1 Vía neoespinotalámica

La vía neoespinotalámica es responsable de transmitir el **dolor rápido, agudo y bien localizado**. Este tipo de dolor viaja por las fibras nerviosas Aδ (mielinizadas), que ingresan a la médula espinal y hacen sinapsis en la lámina I del asta dorsal. Desde allí, las neuronas de segundo orden cruzan rápidamente al lado opuesto a través de la comisura anterior y ascienden por la columna anterolateral hacia el encéfalo[1]. La mayoría de estas fibras se proyectan directamente al tálamo ventrobasal, donde también terminan las vías del tacto, y luego alcanzan la corteza somatosensorial, lo que permite una localización precisa del estímulo doloroso. El principal neurotransmisor que actúa en esta vía es el glutamato, que tiene una acción rápida y excitadora. Entonces, esta se activa frente a estímulos mecánicos y térmicos[1-3].

2.2.2 Vía paleoespinotalámica

La vía paleoespinotalámica se encarga de transmitir el dolor lento, crónico y mal localizado, asociado a menudo con un fuerte componente emocional. Esta vía utiliza principalmente fibras C(Amielínicas), que terminan en las láminas II y III del asta dorsal, conocidas como la sustancia gelatinosa. Posteriormente, la señal pasa por interneuronas de axón corto hasta alcanzar la lámina V, donde las neuronas de segundo orden cruzan al lado opuesto y ascienden también por la columna anterolateral[1,3]. A diferencia de la vía rápida, muchas de estas fibras terminan en la formación reticular del tronco encefálico, en núcleos intralaminares del tálamo, el hipotálamo y el sistema límbico, lo que explica por qué este tipo de dolor suele ser difuso, emocional y persistente. Se activa solo frente a estímulos químicos[1,3].

2.3 Tipos de dolor:

El dolor se clasifica en dolor rápido y dolor lento, según su velocidad de aparición y características:

El dolor rápido aparece casi de inmediato (en 0,1 segundos) tras el estímulo. Se percibe como un dolor agudo, punzante o eléctrico, bien localizado y de corta duración. Es típico de lesiones superficiales, como cortes o quemaduras, y no suele presentarse en tejidos profundos[1,3].

En cambio, el dolor lento surge más tarde (a partir de 1 segundo) y aumenta progresivamente, siendo sordo, urente, pulsátil o crónico. Está relacionado con lesiones tisulares profundas o inflamación y puede provocar sufrimiento prolongado tanto en piel como en órganos internos[1,3].

2.4 Activación y Sensibilización

La activación del nociceptor constituye el inicio del proceso nociceptivo. Se produce cuando un estímulo de naturaleza mecánica, térmica o química excita al nociceptor, generando un potencial de acción que se propaga a lo largo de la fibra nerviosa hacia el sistema nervioso central. Dependiendo del tipo de fibra involucrada, la velocidad y naturaleza del dolor varía. Las fibras Aδ, que están mielinizadas, conducen el impulso rápidamente y generan un dolor agudo, localizado y de inicio inmediato. En cambio, las fibras C, que son amielínicas, presentan una conducción lenta y se asocian con un dolor difuso, persistente y crónico. Entre los que activan el nociceptor se encuentran los iones potasio (K^+), liberados por células dañadas, y la bradicinina, un péptido inflamatorio que estimula receptores específicos en la membrana nociceptiva[7,8].

Por otro lado, la sensibilización del nociceptor es un fenómeno adaptativo que ocurre principalmente tras una lesión o inflamación. En este estado, el nociceptor se vuelve hiperreactivo, respondiendo de

forma exagerada a estímulos que antes no provocaban dolor. Esto implica una disminución del umbral de activación, una mayor amplitud en la respuesta a estímulos nocivos y, en algunos casos, la generación de impulsos de forma espontánea[7]. Esta sensibilización tiene un valor protector al evitar el uso o contacto con la zona lesionada, pero también es responsable de síntomas clínicos anómalos cuando se mantiene en el tiempo. Destacan las prostaglandinas, especialmente la PGE_2, que aumentan la sensibilidad de los nociceptores, y la sustancia P, que potencia la señal dolorosa de forma sostenida[7,8].

Clínicamente, la sensibilización del nociceptor se manifiesta a través de fenómenos como:

- **Hiperalgesia**, donde un estímulo que normalmente produce poco dolor se percibe como intensamente doloroso[8] .
- **Alodinia**, en la cual estímulos inocuos (como un leve roce) son interpretados por el sistema nervioso como dolorosos[8].

2.5 Transmisión del dolor: sinapsis presináptica y postsináptica

Cuando un estímulo doloroso (nociceptivo) llega desde la periferia (por ejemplo, piel o mucosa oral), la información viaja por **neuronas aferentes primarias** (de tipo Aδ o C) hasta la **asta dorsal de la médula espinal**, donde ocurre la transmisión a una **neurona de segundo orden**[6,7].

2.5.1 Neurona presináptica (aferente primaria)

- Libera neurotransmisores excitadores, principalmente:
  - **Glutamato**: actúa rápido, se une a receptores AMPA y NMDA en la neurona postsináptica[6,7].

- **Sustancia P**: se libera en estímulos más intensos o persistentes; actúa sobre receptores neuroquinina 1 (NK1) postsinápticos[6,7].

- Estos neurotransmisores se almacenan en vesículas sinápticas que se liberan al espacio sináptico mediante la entrada de calcio (Ca^{2+})[6].

2.5.2 Neurona postsináptica (de segundo orden)

- Se encuentra en el cuerno posterior de la médula espinal.
- Tiene receptores para:
  - **Glutamato** (AMPA y NMDA): permiten la entrada de Na^{+} y Ca^{2+}, despolarizando la neurona y generando potencial de acción[6,7].
  - **Sustancia P**: activa cascadas intracelulares que prolongan la respuesta al dolor[6,7].
- Estas neuronas proyectan a través del tracto espinotalámico hacia el tálamo y la corteza cerebral, donde se percibe el dolor conscientemente[6,7].

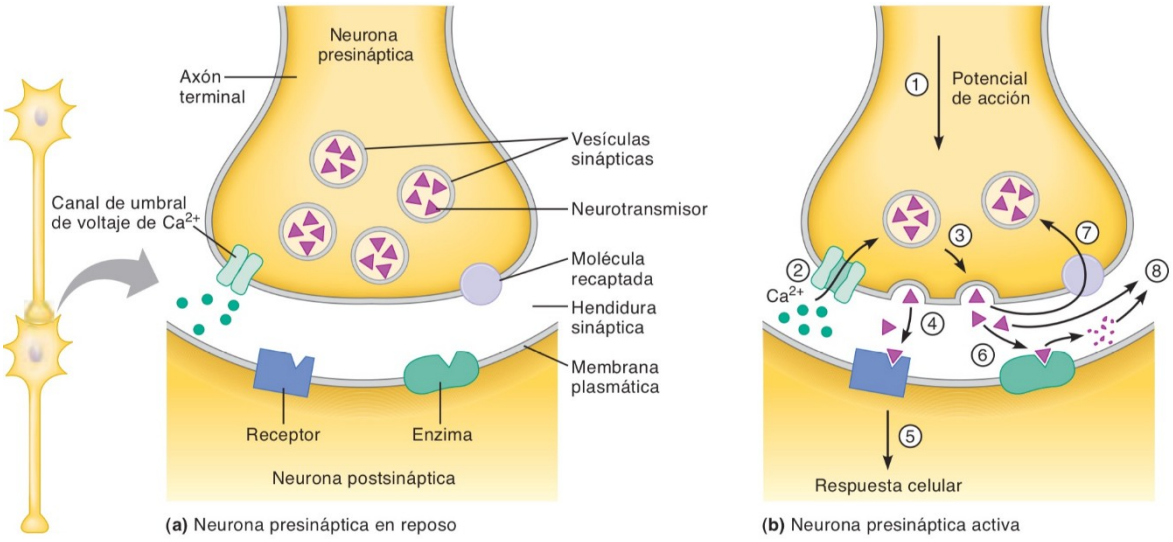

Imagen 1: Sinapsis en el sistema nervioso central

Fuente: Rhoton S, de E. Sinapsis: Qué es, Función y Tipos (Eléctrica y Química) Enciclopedia

En el caso de los opioides, estos actúan sobre un receptor acoplado a proteína g, bloqueando la entrada de calcio y sin calcio no hay liberación de la vesícula y no hay secreción del neurotransmisor[6,7].

2.6 Proceso de transmisión del impulso doloroso

La transmisión del dolor se inicia con la activación de receptores especializados llamados nociceptores, que son terminaciones nerviosas libres ubicadas en la piel, periostio, articulaciones, paredes arteriales y meninges. Estos receptores se activan frente a estímulos que pueden causar daño tisular, los cuales pueden ser mecánicos (como presión intensa o cortes), térmicos (temperaturas extremas) o químicos (como bradicinina, histamina, serotonina, iones de hidrógeno y prostaglandinas)[1,3,6].

Una vez activados, los nociceptores generan un impulso nervioso que se transmite hacia la médula espinal a través de dos tipos principales de fibras nerviosas. Las fibras Aδ, que son mielinizadas, conducen señales de dolor rápido y agudo, permitiendo una localización precisa y una respuesta inmediata. Por otro lado, las fibras C, que son amielínicas, transmiten un dolor lento, urente y mal localizado, característico de procesos inflamatorios y crónicos[1].

Al llegar a la médula espinal, estas fibras entran por la raíz dorsal y hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en distintas capas del asta dorsal. Las fibras Aδ se conectan principalmente en la lámina I (zona marginal), mientras que las fibras C lo hacen en la lámina II, también conocida como sustancia gelatinosa. En este punto, la señal puede ser modulada antes de ascender al encéfalo[1,3].

Desde la médula, las señales dolorosas ascienden por dos vías principales. La vía neoespinotalámica, que transporta el dolor rápido, se proyecta directamente hacia el tálamo ventral posterolateral,

permitiendo una localización precisa del estímulo[1,3]. En cambio, la vía paleoespinotalámica, que conduce el dolor lento y difuso, envía proyecciones hacia múltiples áreas del sistema nervioso central, como la formación reticular, los núcleos intralaminares del tálamo, el hipotálamo y el sistema límbico, lo que explica la naturaleza emocional y subjetiva del dolor persistente[1,3].

Una vez que las señales alcanzan el tálamo y luego la corteza somatosensorial, el dolor es percibido de forma consciente, permitiendo su reconocimiento, localización e interpretación[1,3].

2.7 Supresión del dolor en el encéfalo

El sistema de analgesia es un mecanismo natural del encéfalo que modula y bloquea la percepción del dolor en el cuerpo. Esta capacidad explica por qué diferentes personas experimentan el dolor de formas distintas[1].

El sistema está compuesto por tres niveles principales. En primer lugar, la región gris periacueductal y las áreas periventriculares del mesencéfalo y de la parte superior de la protuberancia, rodeando el acueducto de Silvio y los ventrículos tercero y cuarto[1]. Desde allí, las neuronas proyectan hacia el núcleo magno del rafe y el núcleo reticular paragigantocelular en el tronco encefálico[1]. Finalmente, las señales descienden por la médula espinal hacia las astas dorsales, donde se localiza un complejo inhibidor que bloquea la transmisión del dolor antes de que alcance niveles superiores del encéfalo[1].

Este sistema puede ser activado mediante estimulación eléctrica o por señales que provienen de regiones cerebrales superiores como los núcleos periventriculares del hipotálamo. Cuando se activa, es capaz de bloquear eficazmente incluso señales dolorosas intensas[1]. Las principales sustancias involucradas en este proceso son la encefalina y la serotonina. Las fibras que se originan en las regiones superiores

liberan encefalina, mientras que las que descienden desde el núcleo del rafe liberan serotonina en la médula espinal, la cual a su vez estimula la liberación adicional de encefalina en ese nivel[1]. La encefalina actúa bloqueando las señales dolorosas tanto en las fibras tipo C como en las fibras Aδ, mediante inhibición presináptica y postsináptica[1].

3 INFLAMACIÓN

Introducción:

La inflamación es una respuesta biológica esencial que el cuerpo activa como mecanismo de defensa ante lesiones, infecciones, toxinas o cualquier agente agresor que comprometa su equilibrio. Este fenómeno no solo implica la activación de células especializadas como los leucocitos y macrófagos, sino también la liberación de mediadores químicos como las citocinas, histamina, prostaglandinas y bradicinina, que orquestan una serie de eventos vasculares, celulares y moleculares. Su finalidad es clara: eliminar el agente agresor, limitar el daño y favorecer la reparación. Se divide en una respuesta celular y respuesta [vascular1-9].

3.1 Signos cardinales de la inflamación:

Los cuatro signos clásicos de la inflamación son **calor, rubor, tumor y dolor**, descritos por primera vez por el médico romano Celsus en el siglo I. El calor y el rubor resultan de la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, que permiten el paso de células y plasma al tejido. El tumor se debe al edema y a la acumulación de células fagocíticas, principalmente neutrófilos y macrófagos, que actúan como primera defensa inmunitaria. El dolor surge por la acción de mediadores inflamatorios sobre las terminaciones nerviosas[8].

3.2 Respuesta vascular:

La primera fase es la respuesta vascular, que tiene como objetivo aumentar el aporte sanguíneo al área afectada y preparar el entorno para la llegada de células inmunitarias. Se produce una vasodilatación local, que incrementa el flujo sanguíneo y da lugar al enrojecimiento y calor característicos. A su vez, los capilares aumentan su permeabilidad, lo que permite la salida de proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno, y de líquidos al espacio intersticial, provocando edema[8].

Uno de los eventos más importantes es la coagulación del líquido intersticial, debido a la presencia de fibrinógeno, lo que genera un tipo de barrera física que ayuda a "tabicar" o aislar la zona lesionada[8,9]. Esta barrera bloquea los vasos linfáticos y los espacios tisulares, impidiendo que bacterias y toxinas se diseminen a otras regiones del cuerpo[8,9].

3.3 Respuesta celular:

Las células que participan en este mecanismo se clasifican en tres grupos según su función: las secretoras, que liberan citocinas y factores como los macrófagos y linfocitos T helper; las que ejercen citotoxicidad directa, como los linfocitos T citotóxicos y las células NK, que destruyen células infectadas o anormales; y las que liberan mediadores químicos rápidamente para promover la inflamación, como los mastocitos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos[8,9,10].

3.3.1. Macrófagos

Los **macrófagos tisulares** son la primera línea de defensa en una inflamación. Están presentes en tejidos específicos (como microglía en el cerebro o histiocitos en la piel) y, al activarse, aumentan de tamaño, se movilizan y fagocitan rápidamente bacterias y restos celulares[10].

3.3.2._____Neutrófilos

Alrededor de una hora después del inicio de la inflamación, los **neutrófilos** migran masivamente desde la sangre al tejido afectado. Este proceso es mediado por citocinas inflamatorias como TNF e IL-1, que[11]:

1. Activan moléculas de adhesión en las células endoteliales[11].
2. Permiten el paso de neutrófilos al tejido mediante **diapédesis**[11].
3. Inducen **quimiotaxis**, guiando a los neutrófilos al foco inflamatorio[11].

Esto genera un aumento en sangre llamado **neutrofilia**, incrementando los neutrófilos disponibles para combatir infecciones[11].

3.3.3. Segunda oleada de macrófagos

Después de los neutrófilos, llegan **monocitos** que se transforman en macrófagos. Aunque este proceso es más lento, los nuevos macrófagos son más eficientes: pueden fagocitar más bacterias y tejidos necróticos, y participan en la activación de la respuesta inmune adaptativa[9].

3.3.4. Eosinófilos

Son fagocitos débiles, pero se activan especialmente en infecciones parasitarias (como esquistosomiasis o triquinosis). Liberan enzimas, oxígeno reactivo y proteínas larvicidas para matar parásitos. También participan en alergias, ayudando a controlar la inflamación alérgica[10].

3.3.5. Basófilos y mastocitos

Relacionados con respuestas alérgicas. Liberan sustancias como **heparina, histamina, bradicinina y serotonina**, especialmente cuando un antígeno se une a anticuerpos IgE en su superficie. Esto desencadena las **reacciones alérgicas** típicas como asma, urticaria, etc[12].

Los mastocitos son células del tejido conectivo que derivan de células mieloides y contienen numerosos gránulos cargados de sustancias como histamina y heparina. Están estrechamente relacionados con el sistema inmunológico, especialmente en las reacciones de hipersensibilidad y alérgicas. Se consideran células filogenéticamente antiguas porque están presentes en todas las especies con circulación sanguínea[12].

3.4. Mediadores químicos de la inflamación.

La inflamación se manifiesta a través de dos tipos de respuestas: vascular y celular, ambas reguladas por numerosos mediadores químicos que se clasifican en siete grupos y se producen mediante distintos mecanismos. Esta compleja interacción hace que la respuesta inflamatoria sea muy eficiente[12,13]. Lo ideal es controlarla, porque la inflamación no es un proceso negativo; al contrario, es fundamental para eliminar el daño, regenerar y reparar los tejidos. Por eso, no se debe eliminar la inflamación por completo, sino manejarla adecuadamente para reducir sus efectos adversos, como el dolor y la hinchazón, y favorecer la recuperación del paciente[13,14].

3.4.1. Aminas Vasoactivas

Son moléculas pequeñas, como polímeros y aminoácidos, que desempeñan funciones clave durante la inflamación. Entre los principales mediadores se encuentran:

1. **Serotonina**: derivada del aminoácido triptófano, cumple diversas funciones dependiendo del tejido en el que actúe. Además de su papel en el estado de ánimo, en el contexto inflamatorio ejerce un efecto **vasodilatador**, contribuyendo al aumento del flujo sanguíneo local[14].

2. **Histamina**: proviene del aminoácido histidina y se almacena en los gránulos de mastocitos, plaquetas y eosinófilos. Su principal

función es modular la hemodinámica vascular, favoreciendo la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar, lo que facilita la salida de células y proteínas hacia el tejido inflamado[14].

3.4.2. Péptidos vasoactivos

- **Bradicidina**:

La bradicinina es un importante mediador químico que actúa como regulador vascular, ya que induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar[15].

Además, cumple un papel clave en la algesia, es decir, en la percepción del dolor. Su acción se basa en la activación de los nociceptores (receptores del dolor). Por ejemplo, tras una lesión, el dolor persistente que sentimos, más allá del trauma inicial, suele ser causado por la bradicinina[15].

- **Formación de la bradicinina:**

La bradicinina se genera a partir del cininógeno mediante una cascada de activación enzimática, relacionada con la coagulación:

- Todo comienza con el factor XII (factor de Hageman), una proteína plasmática involucrada tanto en la coagulación como en otras cascadas inflamatorias[15].
- Este factor se activa al entrar en contacto con componentes del tejido dañado, como el colágeno expuesto, la membrana basal o plaquetas activadas[15].
- El factor XII activado convierte la precalicreína en calicreína, la cual cataliza la conversión del cininógeno en bradicinina[15].

Este proceso es parte de un sistema interconectado y altamente eficiente que vincula la coagulación, inflamación y dolor, permitiendo una respuesta rápida ante el daño tisular[15].

3.4.3. Fracciones Del Complemento

El sistema del complemento está formado por una serie de proteínas plasmáticas que actúan en cascada para destruir microorganismos. Su función principal es formar el complejo de ataque a la membrana (MAC), que perfora la membrana de las bacterias y causa su lisis. Este complejo se compone de C5b, C6, C7, C8 y múltiples unidades de C9, que actúa como perforina, generando un canal que rompe la membrana celular.

Vías de activación del complemento:

1. Vía alterna:

- Se activa cuando las proteínas del complemento entran en contacto directamente con la superficie de un microorganismo.
- La proteína **C3** se divide en **C3a** y **C3b**[16].
- **C3b** se une a **Bb**, formando **C3 convertasa**, que amplifica la ruptura de más C3[16].
- Luego, se forma **C5 convertasa**, que divide a **C5** en **C5a** y **C5**[16].

2. Vía clásica:

- Se inicia cuando un **anticuerpo se une a un antígeno**. Esto activa a la proteína **C1**, que a su vez activa a **C4 y C2** [16].
- **C4b** se une a **C2a** formando **C3 convertasa**, que amplifica la respuesta y permite la formación de **C5 convertasa** [16].

3. Vía de las lectinas o manosas:

- Se activa cuando una **lectina** se une a carbohidratos en la superficie del microorganismo [16].
- Esta unión activa las proteínas **MASP-1 y MASP-2**, que rompen **C4 y C2**, siguiendo los mismos pasos de la vía clásica [16].

Resultados de la activación del complemento:

- **C3a y C5a**: Actúan como **mediadores de la inflamación**, promoviendo la **quimiotaxis** de leucocitos al sitio de la infección [16].
- **C3b y C5b**: Tienen función **opsonizadora**, facilitando la fagocitosis, y participan en la formación del **MAC** [16].
- **C5b**, al unirse con C6, C7, C8 y C9, completa el **complejo de ataque a la membrana**, que perfora la membrana bacteriana y causa su destrucción [16].

3.4.4. Mediadores Lipídicos

Los mediadores lipídicos derivan del ácido araquidónico, un ácido graso presente en los fosfolípidos de las membranas celulares. Cuando hay daño celular o estímulo inflamatorio, este ácido es liberado por la acción de una enzima llamada fosfolipasa A2[6] .

Una vez liberado, el ácido araquidónico puede seguir tres rutas metabólicas principales:

1. Vía de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2)

Predomina en la mayoría de las células del organismo. Produce:

- **Prostanoides**, entre ellos:
  - **Prostaglandinas E2, D2 y F2**: generan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y potencian el edema[1,8].
  - **Tromboxanos (TXA2)**: promueven la vasoconstricción y la agregación plaquetaria[1,8].
  - **Prostaciclinas (PGI2)**: inducen vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria[1,8].

Además, estos productos están implicados en la sensibilización de los nociceptores, lo que contribuye al dolor inflamatorio[1,8].

2. Vía de la lipooxigenasa (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX)

Predomina en glóbulos blancos, como neutrófilos, eosinófilos y macrófagos[1,8]. Produce:

- **Leucotrienos (LT)**:
  - LTB4: potente agente quimiotáctico, atrae neutrófilos [1,8].
  - LTC4, LTD4 y LTE4: generan broncoespasmo, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad (reacción alérgica) [1,8].
- **Lipoxinas**: tienen un efecto antiinflamatorio, ya que inhiben la quimiotaxis de neutrófilos, estimulan la adhesión de monocitos y promueven la resolución de la inflamación [1,8].

3.4.5. Citocinas

Las citocinas son mensajeros intercelulares esenciales en la regulación de la inflamación. Se producen tras la acción de los mediadores lipídicos y tienen la capacidad de activar, modular o inhibir diversas funciones celulares. Su función principal es coordinar la comunicación entre células del sistema inmunológico y tejidos afectados[8].

- Son sintetizadas por diversas células como macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y células endoteliales[8].
- Estimulan la secreción de otras citocinas y quimiocinas, amplificando la respuesta inflamatoria[8].

- Participan en múltiples procesos, como el reclutamiento celular, la activación de células inmunes y la respuesta frente a infecciones[8].

Principales tipos de citocinas en la inflamación:

1. Citocinas proinflamatorias: estimulan la producción y activación de neutrófilos y mastocitos[8].
2. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α): activa el endotelio vascular, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión y aumentando la permeabilidad capilar[8].
3. Interleucinas:
    - IL-1β: potencia la fiebre y activa células inmunes [8].
    - IL-6: estimula la producción de proteínas de fase aguda[8].
    - IL-8: potente quimiotáctico para neutrófilos[8].
    - IL-12 y IL-18: activan células NK y promueven la respuesta de linfocitos T[8].
4. Interferón gamma (IFN-γ): clave en la defensa antiviral y en la activación de macrófagos[8].
5. Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF): impide que los macrófagos abandonen la zona de inflamación[8].
6. Proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1): liberada por células dañadas, actúa como alarmina, alertando al sistema inmune sobre la lesión[8].

3.4.5. Quimiocinas

Las moléculas de adhesión endotelial son proteínas clave que se expresan en la superficie de las células endoteliales durante la inflamación. Su función principal es facilitar el rodamiento, adherencia

y migración de los leucocitos desde la sangre hacia el tejido inflamado[1,8].

Participan activamente en la quimiotaxis, ya que se concentran en el sitio de la lesión y guían a las células del sistema inmune hacia ese lugar específico[1,8].

Gracias a ellas, los leucocitos saben dónde dirigirse y activarse, asegurando una respuesta inflamatoria precisa y localizada[1,8].

3.4.6. Enzimas Hidrolíticas

Estas enzimas desempeñan un papel esencial durante la inflamación, ya que inducen reacciones enzimáticas que degradan el colágeno y la sustancia fundamental de la matriz extracelular, facilitando así el paso y migración de las células inflamatorias hacia el sitio de la lesión[1,8].

Se localizan principalmente en los gránulos de neutrófilos, aunque también pueden encontrarse en mastocitos o ser producidas por las células del propio tejido[1,8].

Entre las más importantes se encuentran las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y otras enzimas como elastasas, proteasas y amidasas, responsables de la hidrólisis y degradación del tejido dañado[1,8].

Estas enzimas no solo permiten el acceso celular, sino que también activan y amplifican la respuesta inflamatoria al modificar el entorno tisular[1,8].

4. EICOSANOIDES (Acido Araquidónico)

Los eicosanoides son productos de oxigenación (oxidación) de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de 20 carbonos de espectro actividad biológica alta[17].

El ácido araquidónico (AA, *arachidonic acid*) o ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, el precursor de eicosanoides más abundante, es un ácido graso de 20 carbonos (C20) que contiene cuatro dobles enlaces[17].

El ácido araquidónico es un ácido graso esencial que actúa como precursor en la formación de diversas moléculas bioactivas como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (Bosetti, 2007). Cuando ciertos receptores celulares específicos son estimulados, se activa la enzima fosfolipasa A2, lo cual permite la liberación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana plasmática [3,17,18,].

Una vez liberado por la acción de la fosfolipasa A2 (PLA2), el ácido araquidónico (AA) es metabolizado por las **ciclooxigenasas (COX)**, enzimas bifuncionales que dan origen a los **prostanoides**, un grupo de lípidos con funciones autocrinas y paracrinas, como las **prostaglandinas (PGs)** y los **tromboxanos (TXs)**. Existen dos isoformas de COX: **COX-1**, constitutiva y presente en la mayoría de las células, mantiene funciones homeostáticas; y **COX-2**, inducible ante estímulos inflamatorios como citoquinas, LPS bacteriano, factores de crecimiento y promotores tumorales. COX-2 también se ha encontrado en médula espinal, cerebro y riñones[1,3,17].

La primera prostaglandina generada es la **PGG2**, un intermediario inestable que se transforma rápidamente en **PGH2**. Desde esta molécula, mediante enzimas específicas, se originan distintos prostanoides:

- **PGF2α**: sintetizada por PGFS en el útero, asociada a contracción uterina y procesos reproductivos[18].
- **TXA2**: generada por TXAS en plaquetas y macrófagos, con efectos vasoconstrictores, proagregantes y proinflamatorios[18].

- **PGI2 (prostaciclina)**: producida por PGIS en células endoteliales, con acción vasodilatadora, antiagregante e inhibidora del crecimiento del músculo liso[18].
- **PGD2**: sintetizada en cerebro y macrófagos, vinculada a alergias, sueño, broncoconstricción y modulación inmunológica[18].
- **PGE2**: producida por tres isoformas de PGE2-sintasa (mPGES-1 inducible, mPGES-2 y cPGES constitutivas), es la prostaglandina más abundante en condiciones fisiológicas, relacionada con fiebre, inflamación, dolor, inmunidad, presión arterial, y funciones digestivas y reproductivas[18].

En cuanto a sus **funciones biológicas**, los prostanoides actúan según el órgano y la situación fisiológica:

- En el **sistema gastrointestinal**, PGI2, PGE2 y PGF2α protegen la mucosa gástrica, aumentando el flujo sanguíneo, el moco y el bicarbonato[8,17,18].
- En el **sistema cardiovascular**, PGD2, PGI2 y PGE2 provocan vasodilatación, mientras que TXA2 es un potente vasoconstrictor[8,17,18].
- En las **vías respiratorias**, PGF2α genera broncoconstricción, mientras que PGE2 promueve broncodilatación[8,17,18].
- En el **dolor inflamatorio**, PGE2 y PGI2 sensibilizan neuronas nociceptivas periféricas y centrales. PGE2 también interviene en la fiebre y la hipersensibilidad al dolor a través de receptores EP1 y EP2[8,17,18].
- En el **sistema inmune**, PGE2 puede tener efectos pro y antiinflamatorios según el tipo de célula y receptor involucrado (macrófagos, linfocitos, etc.) [8,17,18].
- La **PGD2** participa en procesos alérgicos, actúa como vasodilatador y también interviene en el sueño, el dolor y la secreción de moco[8,17,18].

- El **TXA2**, de vida media corta (30 segundos), tiene efectos centrales en la **coagulación, inflamación vascular, broncoconstricción** y en la modulación de la respuesta inmune mediante su acción sobre linfocitos T[8,17,18].

Por último, los Leucotrienos son derivados del ácido araquidónico mediante la acción de las lipooxigenasas (LOX), concretamente de la 5–LOX. Los denominados leucotrienos peptídicos o cisteínicos son potentes broncoconstrictores y están implicados en procesos de anafilaxia y asma[8]. Los antileucotrienos son fármacos utilizados para impedir los efectos broncoconstrictores[8].

4.1. Relación como antagonistas funcionales

El tromboxano A_2 (TXA_2) y la prostaciclina (PGI_2) actúan como antagonistas funcionales en el sistema cardiovascular, manteniendo un equilibrio crucial entre la coagulación y la fluidez sanguínea. El TXA_2, producido principalmente por las plaquetas, promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, desempeñando un papel procoagulante y proinflamatorio[8]. En contraste, la PGI_2, sintetizada por las células endoteliales, induce vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria y tiene efectos antiinflamatorios[8]. Esta oposición en sus acciones permite regular finamente la respuesta vascular, y un desequilibrio entre ambos puede favorecer la aparición de trastornos como trombosis o hemorragias[8].

BIBLIOGRAFIA

1. Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiología médica [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://ebooks.ucacue.edu.ec/library/publication/guyton-y-hall-tratado-de-fisiologia-medica-1719001279
2. Armstrong SA, Herr MJ. Fisiología, Nocicepción. [Actualizado el 1 de mayo de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551562/
3. Lüllman - Mohr - Hein; Farmacología, Texto y Atlas; 6ª Ed.; Ed. Panamericana; 2008
4. Aldrete JA. *Clínica del dolor en el consultorio*. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
5. Solano Guillén MJ, Villalobos Zúñiga G. Principios básicos del abordaje del dolor. CS [Internet]. 14 de febrero de 2022 [citado 22 de junio de 2025];6(1):Pág. 57-62. Disponible en: https://www.revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/379
6. Lent R. *Cómo se comunican las neuronas* [Internet]. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2023 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=MAXLEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4
7. Sarmiento Holguín MN, Chiriguaya Jáuregui AR, Robles Intriago HD, Beltrán Alcívar DC. Neurotransmisores y su papel en la transmisión de señales entre neuronas. MJ [Internet]. 30 de junio de 2023 [citado 22 de junio de 2025];5(15):24-38. Disponible en: https://revista.estudioidea.org/ojs/index.php/mj/article/view/271
8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 10.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2021.
9. Inflamación y macrófagos: amigos o enemigos [Internet]. Sebbm.es. 2025 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://sebbm.es/acercate-a/inflamacion-y-macrofagos/
10. Marisleisys, Rodríguez Pérez. LA DEFENSA ESPECÍFICA Y SU CONTRIBUCIÓN A LA INFLAMACIÓN [Internet]. Cibamanz2021.sld.cu. 2021 [cited 2025 Jun 22]. Available from:

https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/view/457
11. Espinoza VE, Emmady PD. Histology, Monocytes [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557618/
12. Megías M, Molist P, Pombal M. ATLAS de HISTOLOGÍA VEGETAL y ANIMAL Tipos celulares MASTOCITO [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/62416260/tipos-cel-mastocito20200319-12680-1dqy9sm-libre.pdf
13. Fernando L, José A, Hernando C, Suarez M, Cecilia A, Sofía E, et al. Farmacocinética de las Aminas en Pacientes con Inmunodeficiencia. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar [Internet]. 2025 Apr 11 [cited 2025 Jun 22];9(2):2119–38. Available from: https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/17050
14. Contreras J, Cañarte Alcívar J. CHEMOTAXIS: IMPORTANT PROCESS IN INFLAMMATION [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/65378272/Quimiotaxis_Proceso_importante_en_la_inflamacion.-libre.
15. Reid IA. Péptidos vasoactivos [Internet]. McGraw Hill Medical. 2025 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2734&sectionid=227975105
16. Delves PJ. Sistema del complemento [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2024 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/sistema-del-complemento?ruleredirectid=755
17. **Jácome Roca A, Ardila Ardila E, Casas Figueroa LA.** Fisiología endocrina. Bogotá: CIB; 2020.
18. Balsinde J. Descifrando el papel de los plasmalógenos en inmunidad innata e inflamación: su relación con fosfolipasas A2 y ácido araquidónico [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 22]. Available from: https://www.balsinde.org/publists/meet22-val.pdf